

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

**Über den Einfluß einer speziellen Zubereitung
von Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonaten
auf Menge und Zusammensetzung der
Hautoberflächenlipide bei Akne vulgaris**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Helga Ä. Josephs

aus Leipzig

Marburg 1975

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

**Über den Einfluß einer speziellen Zubereitung
von Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonaten
auf Menge und Zusammensetzung der
Hautoberflächenlipide bei Akne vulgaris**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg/Lahn**

vorgelegt von

**Helga Ä. Josephs
aus Leipzig**

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps -
Universität Marburg am 21 . 11. 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Oepen

Referent: Prof. Dr. Friederich

Korreferent: Prof. Dr. Bernhardt

Inhaltsverzeichnis

Seite

<u>A. Einleitung</u>	1
<u>B. Material und Methodik</u>	9
a) Versuchsaufbau	9
b) untersuchte Kollektive	9
c) Arzneimittelapplikation	10
d) direkte Extraktion der Hautoberflächenlipide	11
e) gravimetrische Bestimmung der Lipidmenge	13
f) dünnschichtchromatographische Untersuchung der Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide	15
g) statistischer Vergleich	22
<u>C. Ergebnisse</u>	23
a) Menge der Hautoberflächenlipide	23
b) Anteil der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden	27
<u>D. Diskussion</u>	31
<u>E. Zusammenfassung</u>	37
<u>F. Literatur</u>	38
<u>Anhang</u>	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0054

A. Einleitung

Die Akne vulgaris ist eine der häufigsten dermatologischen Krankheiten. Die pathologischen Veränderungen der Haut bedeuten in schweren Fällen eine erhebliche kosmetische Entstellung und können zu einer starken psychologischen Belastung des Patienten führen (35). Deshalb erscheint es notwendig und gerechtfertigt, auch eine aufwendige und eingreifende Therapie durchzuführen.

Das Krankheitsbild der Akne vulgaris äußert sich in der Ausbildung von Komedonen, Papeln und Pusteln. Klinisch entsteht zunächst die Primäreffloreszenz des Komedo. Auslösend für die Bildung des Komedo ist eine Hyperkeratose im Bereich des Talgdrüsenausführungsganges. Das hyperkeratotische Material vermengt sich mit den Lipiden der Talgdrüse, so daß es zu einer Obstruktion des Talgdrüsenausführungsganges kommt. Im Gefolge davon bildet sich eine Stauung des Talgdrüsensekretes in der Talgdrüse aus. Es gibt Aknefälle, bei denen die Ausbildung des Krankheitsbildes bei den Komedonen stehenbleibt. In anderen Fällen kommt es jedoch zu entzündlichen Umwandlungen des Komedo. Es entsteht dann die entzündliche Aknepapel und bei schweren Fällen die Pustel. Durch Konfluenz kann es schließlich zu den schweren Fällen der Akne indurata und der Akne conglobata kommen. Diese Formen hinterlassen umfangreiche Narben, die gleichwohl auch dann bestehen bleiben, wenn das Krankheitsbild der Akne vulgaris selber im Alter von 25 bis 30 Jahren abgeheilt ist (35, 43, 64).

Die Akne vulgaris ist stets in den talgdrüsenreichen Regionen des Gesichts sowie des Rückens und der Brust lokalisiert. Meistens kommt es zur Ausbildung der Akne-

effloreszenzen zunächst an der Stirn, und erst in höherem Alter und bei längerem Bestehen der Erkrankung wird dann der Rücken befallen. Außerdem ist auch bemerkenswert, daß in den Frühstadien der Akne vulgaris vielfach das Bild der Komedonenakne überwiegt, während in späteren Altersstufen dann die entzündlichen Veränderungen weitgehend das Bild beherrschen. In der Regel kommt es zur Ausbildung der Akne vulgaris in der Pubertät und zu einem weitgehenden Abklingen der Veränderungen in einem Alter von 25 bis 30 Jahren (35, 43, 64).

Wesentliche Gegebenheiten, die zur Diagnose der Akne vulgaris gegeben sein müssen, sind dementsprechend die Polymorphie des klinischen Bildes mit einem Nebeneinander von Komedonen, Papeln und Pusteln; weiterhin Narben, sowie die Altersstufe zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr und schließlich die Lokalisation in talgdrüsenreichen Regionen. Wenn Abweichungen davon bestehen, ist der Verdacht gerechtfertigt, daß eine symptomatische Akne vorliegt (35). Derartige symptomatische Aknebilder sind beispielsweise die verschiedenen Formen der Halogenakne. Besonders bekannt ist die Bromakne nach bromhaltigen Schlafmitteln sowie die Jodakne nach jodhaltiger Kontrastmittelapplikation. Die Chlorakne tritt vor allen Dingen nach Exposition mit verschiedenen Substanzen der chemischen Industrie auf (64). Daneben haben hormonelle Anomalien eine große Bedeutung für die Auslösung der Akne vulgaris. So wurde das Auftreten einer Akne vulgaris in höherem Lebensalter bei einem Stein - Leventhal - Syndrom in Folge der erhöhten Androgenausschüttung beschrieben, ebenso wie die Ausbildung einer Akne als Komplikation eines Cushing - Syndroms mit einer vermehrten Corticosteroidabsonderung. Selbstverständlich kann auch die therapeutische Verabreichung von Corticoiden zu einer Akne führen. Dies gilt auch für die Anwendung von corticosteroidhal-

tigen Externa. Eine besonders bemerkenswerte Form der symptomatischen Akne ist die Akne durch Antiepileptika, wie zum Beispiel das Zentropil (35, 74). Eine weitere Form, die vor allem von gewerbedermatologischer Bedeutung ist, ist die sogenannte Ölakne, die an den Oberschenkeln von Mechanikern entsteht, die gewohnt sind, ihre ölverschmierten Hände an der Arbeitskleidung abzureiben (35).

Bei den vorliegenden Untersuchungen soll jedoch nicht auf diese symptomatischen Formen, sondern ausschließlich auf die echte Akne vulgaris eingegangen werden.

Ein praktisch außerordentlich wichtiges Problem ist die Therapie der Akne vulgaris. Eine kausale Therapie dieses Krankheitsbildes ist nur schwer möglich, denn unter kausalen Gesichtspunkten könnte lediglich eine Reduktion der Talgdrüsensekretion als therapeutisches Ziel angeführt werden. Außerdem erscheint es sinnvoll, die freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden, denen eine komedogene und entzündungserregende Wirkung zugeschrieben wird, zu reduzieren. Im Hinblick darauf, daß dem Corynebakterium acnes aus immunologischer Sicht vielleicht eine Bedeutung bei der Entstehung der Akne vulgaris zugeschrieben werden muß, wäre auch eine Reduktion der Keimzahl dieser Bakterien sinnvoll. Schließlich könnte noch als therapeutisches Ziel die Normalisierung der Follikelhyperkeratosenbildung angesehen werden (22, 42, 74).

Eine Reduktion der Talgdrüsensekretion wird vor allem mit Sexualhormonen versucht. Östrogene und Antiandrogene haben eine hemmende Wirkung auf die Talgdrüsensekretion, während manchen Gestagenen, vor allem aber den Androgenen, eine steigernde Wirkung auf die Talgdrüsen-

sekretion zugesprochen wird. Ausgenutzt wird diese Erkenntnis bei der Behandlung mit Ovulationshemmern, wobei mit östrogenreichen und mit gestagenarmen Ovulationshemmern eine Reduktion der Talgdrüsensekretion nach mehrmonatiger Behandlung erreicht werden kann. Besonders günstig sollen in diesem Zusammenhang Ovulationshemmer sein, die statt der Gestagene Antiandrogene enthalten, und mit denen die Talgdrüsensekretion bereits nach kürzeren Abschnitten in wesentlich stärkerem Maß reduziert werden kann. Schließlich können auch noch Östrogene zur externen Behandlung herangezogen werden und führen dort zu einer nachweislichen Reduzierung der Talgdrüsensekretion. Auf der anderen Seite hat sich die Anwendung von Antiandrogenern bei topischer Applikation nicht bewährt (22, 74).

Weiterhin kommen zur Reduktion der Talgdrüsensekretion für die therapeutische Praxis die Bituminosulfonate in Frage, ohne daß jedoch deren Wirkungsmechanismus restlos geklärt ist. Schließlich kommen auch noch Lipogenesehemmer wie das Benzylthio-2-äthylamin und die 5-8-11-14-Tetraensäure. Diese Substanzen haben sich bei externer Anwendung bewährt. Auf der anderen Seite haben jedoch andere Lipogenesehemmer wie das Aluminiumnikotinat und das Chlorfibrat bei externer Anwendung keinen derartigen Effekt. Einige andere Substanzen, die zu einer Reduktion der Talgdrüsensekretion führen können, haben keine therapeutische Bedeutung. Dazu gehören Phenothiozinderivate, der Betarezeptorenblocker Propanol, die Dopatherapie bei Parkinsonismus sowie die Pyrolidonkarbonsäurehexadecylester (22, 35, 74).

Ein weiteres wichtiges Therapieprinzip ist die Reduktion der freien Fettsäuren. Dieses gelingt durch die Tetracycline ebenso wie durch andere Antibiotika in hoher Do-

sierung. Wahrscheinlich beruht die Wirkung auf einer Reduktion der Keimzahl des Corynebakterium acnes und der koagulasenegativen Staphylokokken. Dadurch resultiert gleichzeitig eine Verminderung der extrazellulären Bakterienlipasen und damit eine verminderte Freisetzung der freien Fettsäuren aus den Triglyceriden. Auf der anderen Seite führt jedoch auch eine nieder dosierte Tetracyclintherapie zu einer Reduktion der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden (15). Nach einer Arbeit von CUNLIFFE et al. (9) ist damit nicht eine Reduktion der Keimzahl des Corynebakterium acnes verbunden. Vielmehr wird diese Reduktion der freien Fettsäuren durch eine Inhibition der bakteriellen Lipasen durch die Tetracycline bedingt.

Nach Untersuchungen von GLOOR et al. (15) haben die Tetracycline auch bei topischer Anwendung dieselbe Wirkung. Es kann dabei in einem außerordentlich starken Maß die Menge der freien Fettsäuren vermindert werden. Dies gilt in noch größerem Maß, wenn 40 % DMSO diesen Zubereitungen zugefügt werden. Wahrscheinlich erfolgt dies dadurch, daß DMSO die Durchlässigkeit der Bakterienmembranen erhöht. Keinen Einfluß jedoch dürfte DMSO auf die Permeation der Tetracycline durch die Epidermis haben. Einen solchen Einfluß konnte allerdings bei früheren Untersuchungen von KRAUS (44) nicht ausgeschlossen werden, der Tetracycline mit Dimethylacetamid, einer Substanz mit ähnlicher Wirkung wie DMSO, kombinierte.

Umstritten ist die Wirkung von lokalen Desinfizientien auf die Menge der freien Fettsäuren. Bei Seifen, die Hexachlorophen und Propylenphenoxytal enthalten, konnte ein derartiger Effekt nicht nachgewiesen werden, obwohl Hexachlorophen in vitro eine hemmende Wirkung auf das Corynebakterium acnes aufweist. Dasselbe gilt auch für Neomycin,

welches ebenfalls keine Reduktion der freien Fettsäuren bedingt. Auf der anderen Seite bewirkt eine Anwendung von Alkohol unter Okklusivbedingungen, z.B. unter der Folie oder unter der Maske, eine signifikante Reduktion der freien Fettsäuren. Diese Reduktion kann durch die Anwendung von Äthyllactat, die ursprünglich von SWANN-BECK (75) beschrieben wurde, noch gesteigert werden.

Ein weiteres wichtiges Prinzip der Therapie ist die Normalisierung der Follikelhyperkeratosen. Zu diesem Zweck wurde früher in der Therapie Vitamin A in einer Dosierung von 50 000 bis 100 000 Einheiten/die eingesetzt. In jüngerer Zeit hat sich dafür vor allem die Vitamin-A-Säure Therapie durchgesetzt. Man verabreicht dabei Vitamin-A-Säure in Form von Lösungen oder auch in Form von Cremes topisch. Dadurch kommt es zunächst zu einem Schälereffekt, der nach etwa drei bis vier Wochen von selbst abklingt. Außerdem kommt es als Langzeitwirkung dann zu einer Normalisierung der Follikelhyperkeratosen und zu einer außerordentlich guten klinischen Besserung der Akne vulgaris (22, 74).

Neben diesen kausalen Behandlungsmöglichkeiten gibt es zahlreiche symptomatische Möglichkeiten. Dazu gehört insbesondere die Therapie mit schälenden Agentien. Besonders durchgesetzt hat sich die nur unter stationären Bedingungen durchzuführende Schälbehandlung mit einer Lassarr'schen Schälpaste, die als Wirkprinzip β -Naphthol enthält. Man erreicht dadurch eine Verätzung der oberflächlichen Hautschichten und damit gleichzeitig eine Entleerung der Talgdrüsenzysten, der Komedonen und der Pusteln. Klinisch kommt es bei dieser Therapie zu einer ausgezeichneten Heilwirkung. Entsprechende milder schälende Zubereitungen werden auch in der ambulanten Therapie der Akne vulgaris vielfach verwendet. Sie enthalten

vor allem Salicylsäure und Resorcin in Dosierungen bis zu 5 %. Diese Rezepturen sollen jedoch heute wegen der komedogenen Langzeitwirkung kein Sulfuinpräcipitatum mehr enthalten. Wie bereits erwähnt, kommt eine derart schälende Wirkung auch der Vitamin-A -Säure zu (42).

Ein ebenso wichtiges Prinzip der symptomatischen Aknetherapie ist die Anwendung von waschaktiven Substanzen. Besonders bewährt hat sich dabei die Verwendung von neutral bis leicht sauren Waschlösungen. Nicht angewendet werden soll die alkalische Seife, da sie zu einer Aufquellung des stratum corneum und damit zu einer noch weiteren Abdrückung der Talgdrüsenausführungsgänge führt (35). Auf der anderen Seite führt jedoch die Anwendung von waschaktiven Substanzen zu einer Emulgierung der Lipide in den Komedonenpfröpfen und erleichtert damit eine Entleerung der Talgdrüsen und der Komedonen. Einen ähnlichen Effekt schreibt man auch den sogenannten Umschlagemulsionen zu, die einen Emulgator im Überschuß enthalten, so daß es auch damit zu einer Emulgierung der Pfröpfe in den Talgdrüsenausführungsgängen kommt. Schließlich soll in diesem Sinne auch die Anwendung alkoholischer Lösungen wirken, die vielfach bei leichten Formen der Akne vulgaris durchgeführt wird. Diese alkoholischen Lösungen sollen zu einer Befreiung der Talgdrüsenausführungsgänge von Lipiden führen, besonders wenn anschließend abgetupft wird.

Neben diesen medikamentösen Möglichkeiten der Behandlung der Akne vulgaris gibt es auch noch Möglichkeiten der physikalischen Therapie (42). Dazu gehört in erster Linie die mechanische Entleerung der Komedonen mit Hilfe von Komedonenquetschern oder manuell durch die Kosmetikerin. Eine besonders gute Entleerung läßt sich dadurch erzielen, wenn vor der Anwendung des Komedonenquetschers

die Haut Kamillendämpfen ausgesetzt wird, da dadurch eine Aufweichung der Talgdrüsenausführungsgänge erzielt wird. Denselben Effekt können auch warme feuchte Kompressen haben. Ein weiteres wichtiges Prinzip der physikalischen Therapie ist die Anwendung von Licht. Diese wird heute weitgehend der Therapie mit Röntgenstrahlen vorgezogen, da diese wegen der Nebenwirkungen auf die Haut als veraltet angesehen werden muß.

Wie dargelegt handelt es sich also bei der Therapie der Akne vulgaris weitgehend um eine Kombination zahlreicher therapeutischer Maßnahmen. Dies führt dazu, daß der Patient verschiedene Medikamente einnehmen muß und daneben andere Medikamente extern anwenden soll. Um die damit verbundene Belastung der Patienten zu reduzieren, wurde versucht, zwei Substanzen (Bituminosulfonate und Tetracyclin), die in der Aknetherapie sehr häufig eingesetzt werden, zu kombinieren. Durch Oxytetracyclin in einer magenlöslichen Zubereitung kann bei einer Anfangsdosierung von 1 g/die über 8 Tage und einer Langzeitdosierung von 100 mg/die der Anteil der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden signifikant vermindert werden (15). Durch Natriumbituminosulfonate in einer dünndarmlöslichen Zubereitung kann bei einer Dosierung von 1,2 g/die die Hautoberflächenlipidmenge signifikant reduziert werden (19). Während die Oxytetracyclintherapie die Lipidmenge unverändert läßt (15), bleibt bei der Applikation von Natriumbituminosulfonaten die Lipidzusammensetzung unbeeinflusst (18).

Die vorliegenden Untersuchungen haben den Zweck, zu klären, ob die Wirkung der beiden Substanzen voll erhalten bleibt, wenn sie in Form einer speziellen, peroral applizierbaren Zubereitung verabreicht werden, und ob eine derartige Kombination zu einer Potenzierung der therapeutischen Eigenschaften von Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonaten führt.

B. Material und Methodik

a) Versuchsaufbau

Zwei Kollektive von Aknepatienten wurden zunächst eine Woche lang hochdosiert mit Oxytetracyclin behandelt. In einer zweiten sechswöchigen Behandlungsphase erhielt das eine Kollektiv nur Oxytetracyclin in einer niedrigen Langzeitdosierung und das andere Kollektiv kombiniert Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonate. In der dritten Phase erfolgte die Behandlung der beiden Kollektive in umgekehrter Weise.

Die Zuordnung zu den beiden Kollektiven wurde nach den Kriterien des Doppelblindversuchs vorgenommen. Vor Beginn der Behandlung, nach Abschluß der zweiten Behandlungsphase und nach Abschluß der dritten Behandlungsphase wurde die Menge der Hautoberflächenlipide bestimmt; außerdem wurde deren Zusammensetzung dünnschichtchromatographisch analysiert.

b) untersuchte Kollektive

Kollektiv A: 17 männliche und 10 weibliche Versuchspersonen mit Akne vulgaris im Alter von 15 bis 34 Jahren.

Kollektiv B: 6 männliche und 17 weibliche Versuchspersonen mit Akne vulgaris im Alter von 14 bis 30 Jahren

Es wurden lediglich Patienten in den Versuch hineingenommen, die mindestens seit 8 Wochen nicht mit Tetracyclinen oder Bituminosulfonaten behandelt worden waren.

c) Arzneimittelanwendung

Phase I: Beide Kollektive erhielten 1 g Oxytetracyclin¹⁾ pro Tag per os eine Woche lang.

Phase II: Kollektiv A erhielt 6 Wochen lang 100 mg Oxytetracyclin²⁾ pro Tag per os.

Kollektiv B erhielt 6 Wochen lang eine Kombination²⁾ von 100 mg Oxytetracyclin pro Tag und 1,2 g Natriumbituminsulfonate pro Tag per os.

Phase III: Kollektiv A erhielt 6 Wochen lang eine Kombination²⁾ von 100 mg Oxytetracyclin pro Tag und 1,2 g Natriumbituminsulfonate pro Tag per os.

Kollektiv B erhielt 6 Wochen lang 100 mg Oxytetracyclin²⁾ pro Tag per os.

Die drei Behandlungsphasen folgten ohne Pausen aufeinander. Die in Phase II und III verwendeten Oxytetracyclin-dragees und die Kombinationsdragees aus Oxytetracyclin und Natriumbituminsulfonaten waren weder äußerlich noch durch den Geschmack zu unterscheiden. Weder den Patienten noch dem Untersucher war bekannt, welches Präparat in Phase II bzw. in Phase III verabreicht wurde. Die Gesamtdosis wurde jeweils in Einzeldosen von je 3 x 2 Dragees pro Tag verteilt. Es handelte sich um eine dünndarmlösliche Zubereitung. Die Patienten wurden angehalten die

1) Macocyn 500 der Fa. H. Mack Nachf., Illertissen

2) Spezielle Zubereitung der ICHTHYOL - Gesellschaft Cordes, Hermann & Co, Hamburg, die für diese Versuche dankenswerterweise zur Verfügung gestellt wurden.

Dragees regelmäßig einzunehmen und keine andere Aknetherapie zu betreiben. Erlaubt waren lediglich Waschungen mit ICHTHYOL - AKNEWASCHMITTEL¹⁾.

d) direkte Extraktion der Hautoberflächenlipide

Die Extraktion der Hautoberflächenlipide erfolgte in der Methode von CARRIE (6) in der Modifikation von HONSIG (29). Vor der Extraktion adaptierte sich die Versuchsperson eine halbe Stunde in der Klimakammer bei standardisierten Umweltbedingungen (25° C und 45 % rel. Luftfeuchtigkeit).

Zur Lipidextraktion wurde dann ein Glaszylinder mit einer Grundfläche von 16 cm² am Rücken der Versuchsperson in Höhe von Th 4 etwas seitlich der Wirbelsäule direkt auf die Haut aufgesetzt und unter manuellem Druck festgehalten (Abb. 1). Mit der freien Hand wird eine Glaspipette genommen und 10 ml Petroleumbenzin²⁾ aufgesaugt. Das Fettlösungsmittel wird in den Glaszylinder entleert und für genau 2 Minuten darin belassen. Um eine möglichst vollständige Auflösung der Lipide zu gewährleisten, wird der Zylinder während dieser Zeit leicht geschüttelt, ohne daß er allerdings von der Stelle gerückt wird und ohne daß Lösungsmittel auslaufen kann. Nach 2 Minuten wird der Inhalt, das Lösungsmittel mit den darin sich befindenden gelösten Hautoberflächenlipiden, wieder abpipettiert und über ein Filter in vorbereitete beschriftete Reagenzgläser überführt. Nach 2 Minuten wird das Filterpapier mit 2,5 ml reinem Petroleumbenzin nachgespült.

1) Versuchspräparat der ICHTHYOL - Gesellschaft
Cordes, Hermann & Co, Hamburg

2) Fa. Merck, Darmstadt; Artikel-Nr. 1775

Auf dem Rücken des Patienten wird nun die Stelle, an der die Extraktion erfolgte, markiert. Die so gewonnene Lipidprobe wird "casual level" genannt. Nach HERRMANN und PROOSE (28) wird als casual level die Lipidmenge pro Hautoberflächeneinheit verstanden, die auf unvorbehandelter und nicht vor Kontakt geschützter Haut gewonnen wird. Deshalb waren die Versuchspersonen angehalten, sich drei Tage vor der Untersuchung nicht den Rücken zu waschen und keine dermatologischen oder kosmetischen Externa in diesem Bereich anzuwenden.

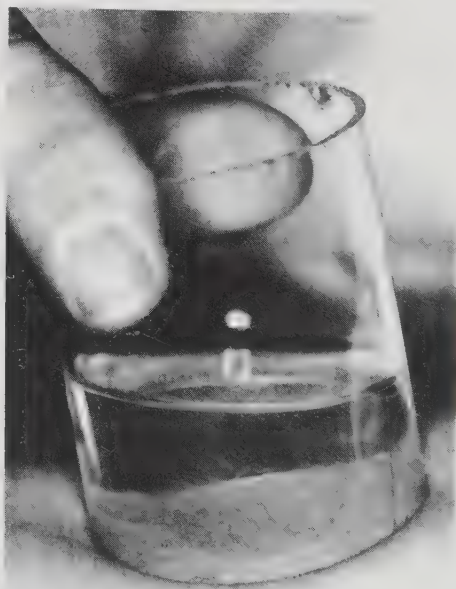


Abb. 1: Direkte Extraktion der Hautoberflächenlipide
Erklärung im Text.

Für die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung ist auch die Bestimmung der "replacement sum" notwendig. Dabei handelt es sich um die Lipidmenge pro Hautoberflächeneinheit, die nach Entfetten der Haut in 2 Stunden ersetzt wird. Diese Definition des Begriffes weicht von der ursprünglichen Definition von HERRMANN und PROOSE (28) etwas ab. Diese Autoren verstehen darunter die nach 4 1/2 Stunden ersetzte Lipidmenge.

Nach der Extraktion des casual level muß sich der Patient also genau 2 Stunden in der Klimakammer aufhalten, wobei die Extraktionsstelle am Rücken frei von jeglicher Bedeckung bleiben muß. Dann erfolgt die Extraktion der replacement sum, wobei ein frischer Glaszylinder innerhalb der Markierung auf dieselbe Stelle wie oben beschrieben aufgesetzt wird. Das weitere Verfahren verläuft wie bei der Extraktion des casual level.

e) gravimetrische Bestimmung der Lipidmenge

Das Volumen der so erhaltenen Proben wird mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe im Unterdruck auf 2 - 3 ml eingengt. Eine Substanzverminderung der Lipide ist dabei ausgeschlossen, da deren Siedepunkt wesentlich über dem des verwendeten Petroleumbenzins liegt. Zur gravimetrischen Bestimmung wird die Restlösung von 2 - 3 ml in numerierte fettfreie Glasschälchen gegeben, deren Leergewicht vor jedem Gebrauch bestimmt worden ist. Eine Stunde lang wird das Lösungsmittel vollständig bei Unterdruck (Wasserstrahlpumpe) abgedampft. Die Lipide bleiben als dünner Belag an den Wänden der Glasschälchen zurück. Um die letzten Reste des Lösungsmittels zum Verdampfen zu bringen, werden die Glasschälchen eine Stunde in einen 65° C heißen Trockenschrank gestellt. Danach bleiben die Schälchen zur

Akklimatisation 24 Stunden in einem geschlossenen mit Kieselgur gefüllten Exsikkator stehen. Die Gewichtsbestimmung erfolgte in einer Mikrowaage (Mettler, Modell M 5 SA) mit einer Meßgenauigkeit von 10^{-6} g. Aus der Differenz zwischen dem Gewicht des gefüllten Wägeschälchen und dem Leergewicht ergibt sich das gesuchte Gewicht der Hautoberflächenlipide.

Bei allen Schritten ist es notwendig, daß keinerlei Fettverunreinigungen von der Hand des Untersuchers in die Lipidproben gelangen. Dazu ist es erforderlich, daß die verwendeten Glasgeräte nur mit einer Kornzange oder mit einer Hartgummipinzette gefaßt werden. Um Verunreinigungen von den Glasgegenständen, Reagenzgläsern, Glaszy lindern, Pipetten, Trichtern, Wiegeschälchen und MKR-Röhrchen zu entfernen, werden sie wie folgt gereinigt:

Für 24 Stunden werden sie in einem Chromschwefelsäurebad belassen und nach dieser Zeit unter viel fließendem Wasser abgespült. Anschließend werden die Glasgeräte mit Aqua dest. gespült und in einem 120° C heißen Trockenschrank getrocknet. Bis zu ihrer Verwendung werden sie staubfrei aufbewahrt. Die Wägeschälchen werden nach der Reinigung in einen Exsikkator gestellt und in der Klimakammer aufbewahrt. Nach 24 Stunden Akklimatisation kann jetzt das Leergewicht neu bestimmt werden. Es ist notwendig, das Leergewicht immer wieder erneut zu bestimmen, da durch den Reinigungsvorgang Glassplitter abspringen können, die bei der Genauigkeit der Waage sehr stark ins Gewicht fallen.

Nach der Gewichtsbestimmung werden die Hautoberflächenlipide mit 1 ml Petroleumbenzin und 0,5 ml Chloroform aus den Wiegeschälchen gelöst und in MKR - Röhrchen überführt. Die Lösungsmittel werden mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe vollständig abgedampft. Die MKR - Röhrchen

werden bis zur dünnschichtchromatographischen Auftrennung der Lipide in einem Gefrierschrank aufbewahrt.

f) dünnschichtchromatographische Auftrennung
der Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide

Das in den vorliegenden Untersuchungen verwendete dünnschichtchromatographische Trennungungsverfahren beruht auf der von VAN GENT (12) angegebenen Methode zur Auftrennung von Serumlipiden, die von GLOOR et al. (14) für die Analyse der Hautoberflächenlipide modifiziert wurde. Bei dieser Methode wird Kieselgel¹⁾ als Absorbens benutzt. Zur optimalen Auftrennung der einzelnen Lipidfraktionen wird Kieselgel mit möglichst geringer Korngröße benötigt. Deswegen und zur Vermeidung von Verunreinigungen wurde das handelsübliche Kieselgel¹⁾ ausgeschlemmt und mit Methanol²⁾ und Chloroform²⁾ gereinigt. Das so vorbereitete Kieselgel wird in Chloroform suspendiert. Dazu werden 30 g Kieselgel in 100 ml Chloroform gegeben und bis zur Homogenität der Suspension mit einem Magnetrührer durchgerührt. Vor dem Beschichten werden Objektträger der Größe 76 x 25 mm mit einem Diamanten beschriftet, mit Scheuermittel angeraut und, wie oben beschrieben, in Chromschwefelsäure entfettet. Jeweils zwei Objektträger werden mit Hilfe einer Pinzette aufeinandergelegt und so in die Kieselgel - Chloroform - Suspension getaucht, daß die Beschriftung frei bleibt. Nach vorsichtiger Trennung der beiden Objektträger und Trocknen an der Luft wird an den Rändern und an der Rückseite das Kieselgel zur Vermeidung von Randeffekten entfernt. Die beschichteten Platten werden 1/4 Stunde auf einer Heizplatte bei 100° C aktiviert und

1) Kieselgel H Korngröße 4 - 25 μ , Fa. Merck, Darmstadt
2) Hersteller Fa. Merck, Darmstadt

sind dann fertig vorbereitet zum Auftragen der Hautoberflächenlipide.

Die Hautoberflächenlipide in den MKR - Röhrchen werden in Chloroform gelöst und zwar so, daß eine 1 %-ige Lösung entsteht. Diese Lösung wird auf die beschichteten Objektträger 0,5 cm vom unteren Rand bandenförmig mit einer gezogenen Glaskapillare aufgetragen. Die Trennung erfolgt dann in Chromatographiegefäßen, deren Boden mit Fließmittel bedeckt ist. Sie werden mit Schliffdeckeln verschlossen, damit sich im Inneren eine gesättigte Fließmittelatmosphäre bilden kann. Die Platten werden so in die Gefäße gestellt, daß der Fließmittelspiegel unterhalb der Auftragungslinie der Lipidprobe liegt, da diese sonst in Lösung geht und nur ein Teil mit der Fließmittelfront aufsteigt.

Als 1. Fließmittel wird Hexan verwendet, welches man bis kurz unterhalb des oberen Randes der Schicht laufen läßt. In diesem rein apolaren Lösungsmittel werden die Paraffine mit der Lösungsmittelfront mitgenommen, sowie die freien Fettsäuren, welche aber nur bis 1 cm über die Startlinie hochsteigen. Das 2. Fließmittel besteht aus einem Gemisch von Hexan : Diäthyläther : Eisessig in einem Verhältnis von 7 : 3 : 0,1. Die Lösungsmittelfront des Gemisches soll bis zur Hälfte der Platte hochsteigen. Es laufen darin Cholesterin, Triglyceride, Wachs- und Cholesterinester und Squalen, wobei aber das freie Cholesterin noch unter den freien Fettsäuren zurückbleibt. Es ist wichtig, das Gemisch nicht zu hoch laufen zu lassen, da das freie Cholesterin sonst in die freien Fettsäuren hineinläuft und eine saubere Trennung dieser Fraktionen nicht erreicht wird. Nachdem die Platten im Gemisch gelaufen waren, läßt man sie an der Luft trocknen und legt sie dann für 10 sec auf eine 100° C heiße

Heizplatte. Danach kommen die Platten zügig in Benzol als drittes Fließmittel. Die Benzolfront muß bis kurz unter die Hexanfront hochsteigen. Mit diesem Fließmittel werden noch die Triglyceride, Wachs- und Cholesterinester und Squalen voneinander getrennt. Insgesamt ergibt sich eine Auftrennung der Hautoberflächenlipide in folgende Fraktionen:

- freies Cholesterin
- freie Fettsäuren
- Triglyceride
- Wachs- und Cholesterinester
- Squalen
- Paraffine

Selbstverständlich können in diesen Fraktionen auch noch andere Substanzen mit ähnlichem Retention - Faktor enthalten sein.

Um die einzelnen Lipidbanden visuell darzustellen, werden die Chromatographieplatten mit 40 %-iger Schwefelsäure besprüht. Um die Kieselgelschicht nicht zu verletzen, muß die Schwefelsäure in einen sehr feinen Nebel zerstäubt werden. Dazu eignet sich das benutzte Sprühgerät¹⁾ in hervorragender Weise. Weiterhin muß darauf geachtet werden, daß genügend lange Schwefelsäure versprüht wird, da sonst die Lipidbanden unvollständig angeschwärzt werden, was sich bei der späteren Auswertung nachteilig auswirkt. Nach dem Besprühen werden die Platten bei 50 bis 60° C getrocknet und anschließend auf 250° C erhitzt. Dabei zerstört die Schwefelsäure die einzelnen Kohlenstoffverbindungen der Lipide und die einzelnen Fraktionen werden als schwarze Banden sichtbar. Abb.2 zeigt eine fertig entwickelte und besprühte Dünnschichtchromatographieplatte.

1) Hersteller Fa. Desaga, Heidelberg

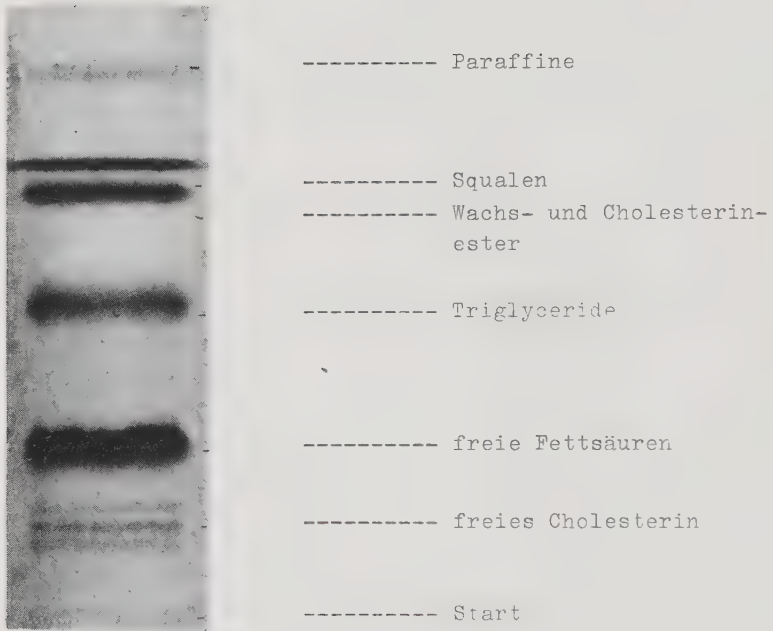


Abb. 2: Fertig entwickelte und besprühte Dünnschicht-
chromatographieplatte

Die quantitative Auswertung der Dünnschichtchromatographien der Hautoberflächenlipide erfolgte mit einem Densitometer¹⁾. Das Wirkungsprinzip des Gerätes beruht auf einem Doppellichtstrahlensystem (Abb. 3, die Zahlen im Text entsprechen denen der Abbildung 3).

1) Chromoscan - Gerät der Fa. Joyce - Loebel, Pfullingen

Hierbei wird ein Lichtstrahl, der von einer Lichtquelle (1) ausgesandt wird, durch einen rotierenden Halbspiegel (2) in zwei Teilstrahle zerhackt. Der eine Lichtstrahl, der von dem halbkreisförmigen Spiegel reflektiert wird (6), fällt auf einen Photoverstärker (9); er wird Vergleichsstrahl genannt. Der Anteil des Lichtes, der den Halbspiegel unreflektiert passiert, Probenstrahl (3), fällt auf die zu untersuchende Dünnschichtchromatographieplatte (4). Er wird von dort reflektiert und trifft den gleichen Photoverstärker (9) wie der Vergleichsstrahl (6). Die Dünnschichtplatte wird kontinuierlich am Probenstrahl vorbeibewegt. Jede Schwärzung der Dünnschichtchromatographie bewirkt eine Differenz zwischen der Intensität von Vergleichs- und Probenstrahl.

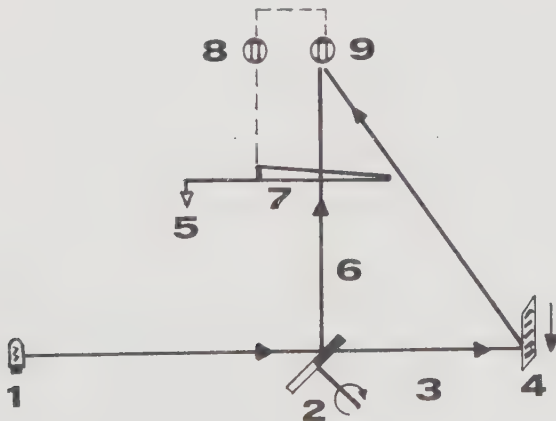


Abb. 3: Wirkungsprinzip eines Densitometers; Erklärung im Text

Auf diese reagiert der Photoverstärker (9) mit einem Impuls für einen Servomotor (8), der ein Filter (7) derart verschiebt, daß die Intensität von Proben- und Vergleichsstrahl wieder gleich wird. Mit der Filterverschiebung erfolgt in linearem Verhältnis gleichzeitig die graphische Darstellung der Schwärzungintensität durch einen Schreiber (5). Abbildung 4 zeigt eine solche graphische Darstellung, genannt Densitometerkurve, für eine typische Dünnschichtchromatographie der Hautoberflächenlipide.

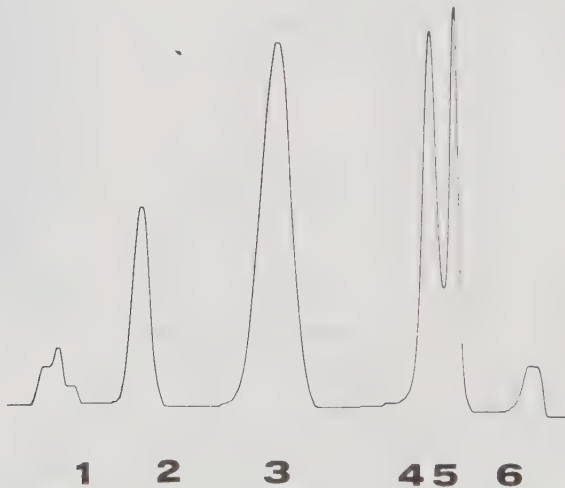


Abb. 4: Densitometerkurve einer Dünnschichtchromatographie der Hautoberflächenlipide; KF = Korrekturfaktor, Erklärung im Text.

1 = freies Cholesterin KF = 1,00; 2 = freie Fettsäuren KF = 1,11; 3 = Triglyceride KF = 1,35;
4 = Wachs- und Cholesterinester KF = 0,96;
5 = Squalen KF = 0,97; 6 = Paraffine KF = 1,08.

Das Gerät verfügt weiterhin über einen mit der graphischen Darstellung gekoppelten Integrator, der die Flächeninhalte der einzelnen Peaks ermittelt.

Da die einzelnen Lipide auf Grund ihrer Konfiguration, Kettenlänge und Anzahl der ungesättigten C - Atome von Schwefelsäure unterschiedlich geschwärzt werden, werden Korrekturfaktoren für die jeweiligen Integrale benötigt. Diese Korrekturfaktoren hat GRAUMANN (25) durch Vergleich mit entsprechenden Reinsubstanzen ermittelt; sie sind aus der Legende zu Abb. 4 zu entnehmen.

Um aus den Integralen der Densitometerkurve die prozentualen Anteile der Lipidfraktionen zu berechnen, werden die einzelnen Integrale mit den Korrekturfaktoren multipliziert und dann addiert. Diese Summe wird gleich 100 % gesetzt und die einzelnen prozentualen Anteile mit Hilfe der Dreisatzrechnung ermittelt. Von den Proben wurden jeweils zwei Dünnschichtchromatogramme angefertigt. Nach Berechnung der prozentualen Anteile der einzelnen Lipidfraktionen wurden die Werte der beiden identischen Dünnschichtchromatogramme verglichen. Beim Vergleich der jeweiligen Berechnungen wurde nur ein Fehler von kleiner als 5 % toleriert; war der Fehler größer, wurden zwei neue Dünnschichtchromatogramme von der Probe angefertigt. Bei der Berechnung blieben die Paraffine wegen ihres meist exogenen Ursprungs unberücksichtigt (34). Bewertet wurden der Anteil der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden.

g) statistischer Vergleich

Wegen der fehlenden Voraussetzung normal verteilter Daten wurden verteilungsfreie Prüftest gewählt. Für den Vergleich abhängiger Stichproben schien der WILCOXON - Test für Paardifferenzen für das vorliegende Datenmaterial am besten geeignet zu sein. Die Meßwertdifferenzen zwischen den Untersuchungen vor Behandlungsbeginn und den Untersuchungen nach Abschluß von Phase II und den Untersuchungen nach Abschluß von Phase III wurden mit dem hypothetischen Mittelwert 0 mit Hilfe dieses Tests verglichen. Soweit sich dabei ein Einfluß der Pharmaka in einem der beiden Kollektive nachweisen ließ, wurde der Vergleich der Kollektive A und B bezüglich der Meßwertdifferenzen über den U - Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY vorgenommen (61).

In einigen Fällen war es bei einer oder mehreren Untersuchungen zum Auftreten von Akneeffloreszenzen im Testareal gekommen. Diese Fälle blieben bei der Berechnung der Durchschnittswerte unberücksichtigt, so daß sich diese Werte bei Kollektiv A auf 22 (casual level) bzw. 21 (replacement sum) Fälle und bei Kollektiv B auf 19 (casual level und replacement sum) Fälle beziehen. Bezüglich der WILCOXON - Tests für Paardifferenzen und der U - Tests blieben diese Fälle nur dann unberücksichtigt, wenn unter diesen Bedingungen gewonnene Werte in die Berechnung eingegangen wären. Bei diesen Tests beziehen sich die Meßwertdifferenzen zwischen Ausgangswert und Wert nach Phase II bei Kollektiv A auf 25 (casual level bzw. 24 (replacement sum) Fälle und bei Kollektiv B auf 20 Fälle (casual level und replacement sum). Die entsprechenden Fallzahlen für die Meßwertdifferenzen zwischen den Bestimmungen nach Phase II und Phase III waren bei Kollektiv A 24 (casual level) bzw. 23 (re-

placement sum) Fälle und bei Kollektiv B 22 (casual level und Replacement sum) Fälle. Die Unterschiede zwischen den Fallzahlen bei casual level und replacement sum ergeben sich dadurch, daß einmal eine replacement sum - Probe nicht bewertet werden konnte.

C. Ergebnisse

a) Menge der Hautoberflächenlipide

Die durchschnittlichen Meßwerte für die Hautoberflächenlipidmenge und deren Standardabweichung bei den beiden Kollektiven für die casual level- und replacement sum - Proben finden sich in Tabelle 1 und Abb. 5 und 6. Danach läßt sich kein eindeutiger Einfluß der Natriumbitumino-sulfonate unter den gewählten Versuchsbedingungen und bei den beiden Stichproben herauslesen. Auch die statistische Auswertung brachte keinen Nachweis signifikanter Unterschiede.

KOLLEKTIV A

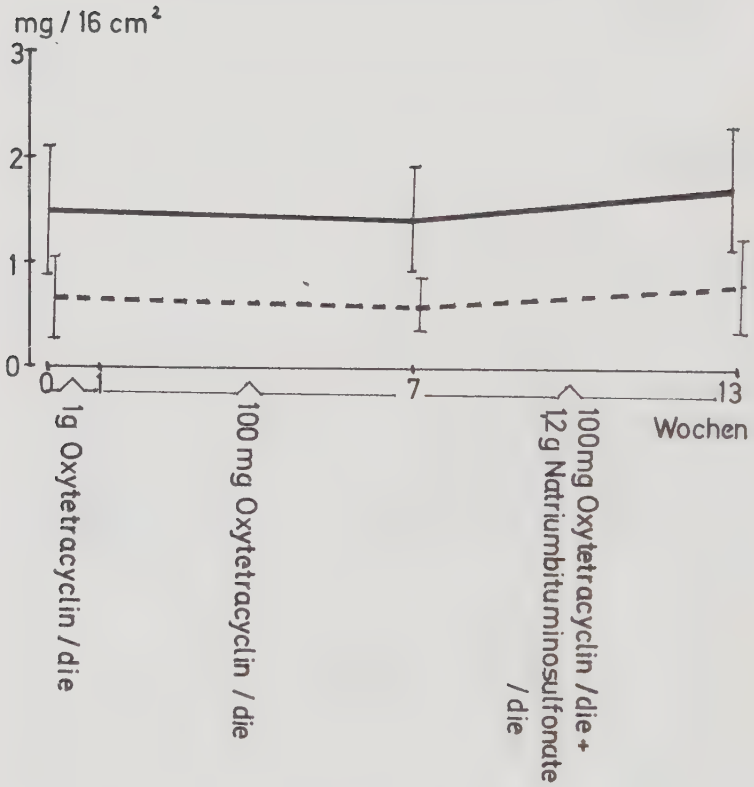


Abb. 5: Durchschnittliche Hautoberflächenlipdmengen und deren Standardabweichungen während der drei Behandlungsphasen bei Kollektiv A.

———— casual level
----- replacement sum

KOLLEKTIV B

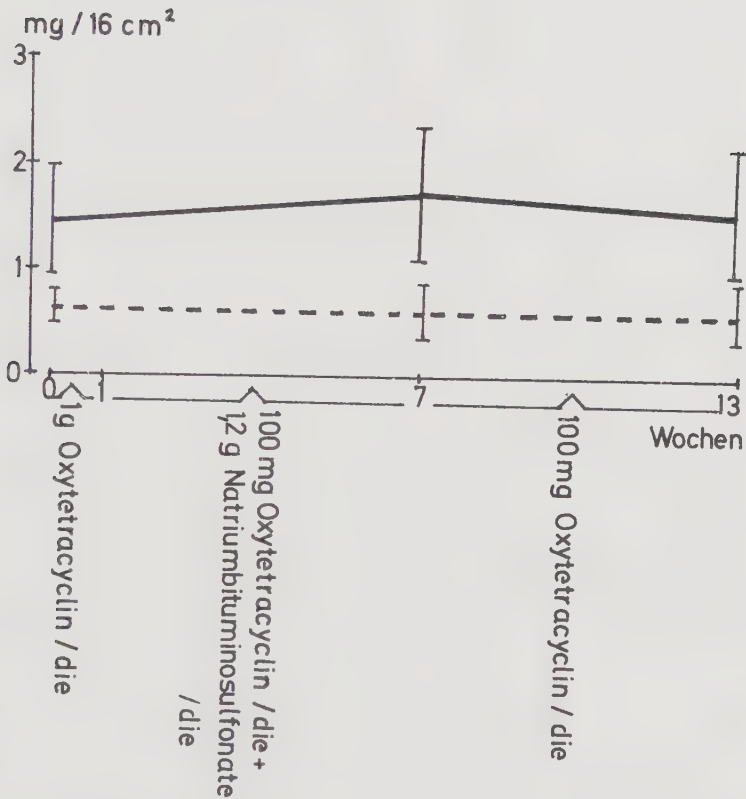


Abb. 6: Durchschnittliche Hautoberflächenlipidmengen und deren Standardabweichungen während der drei Behandlungsphasen bei Kollektiv B.

———— casual level
----- replacement sum

Kollektiv A

	casual level	replacement sum
A	M = 1,48 s = 0,65	M = 0,65 s = 0,40
B	M = 1,38 s = 0,50	M = 0,59 s = 0,25
C	M = 1,76 s = 0,67	M = 0,79 s = 0,45

Kollektiv B

	casual level	replacement sum
A	M = 1,44 s = 0,53	M = 0,64 s = 0,16
B	M = 1,78 s = 0,64	M = 0,64 s = 0,26
C	M = 1,61 s = 0,62	M = 0,65 s = 0,27

Tab. 1: Durchschnittliche Mengen der Hautoberflächenlipide in mg/16 cm² (M) und deren Standardabweichung (s) für casual level und replacement sum bei den beiden Kollektiven A und B vor Beginn der Behandlung (A), nach Abschluß der Phase II (B) und nach Abschluß der Phase III (C).

b) Anteil der freien Fettsäuren an den
Hautoberflächenlipiden

Die durchschnittlichen Meßwerte für die prozentualen Anteile der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden und deren Standardabweichungen für casual level- und replacement sum - Proben finden sich in Abb. 7 und 8 und Tabelle 2.

Bei Kollektiv A führt die Behandlung mit Oxytetracyclin in Phase I und II zu einer signifikanten Reduktion des Anteils der freien Fettsäuren (casual level und replacement sum α = jeweils 1 %). In Phase III kommt es dann unter der Behandlung mit der speziellen Kombination von Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonaten wieder zu einem signifikanten Anstieg der freien Fettsäuren (casual level und replacement sum α = jeweils 5 %).

Bei Kollektiv B führt die Behandlung mit Oxytetracyclin in Phase I und der speziellen Zubereitung aus Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonaten in Phase II nicht zu einer eindeutigen Veränderung des Anteils der freien Fettsäuren. In Phase III wird durch die Behandlung mit Oxytetracyclin ebenfalls keine Reduktion der freien Fettsäuren in dieser Darreichungsform erzielt.

Vergleicht man statistisch die Meßwertdifferenzen zwischen den Untersuchungen vor Beginn der Behandlung und nach Abschluß von Phase II, so findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven (casual level α = 5 %; replacement sum α = 1 %). Damit ist statistisch nachgewiesen, daß die durch die reine Oxytetracyclintherapie erzielte Reduktion der freien Fettsäuren durch diese spezielle Zubereitung aus Oxytetracyclin und Natriumbituminosulfonaten nicht in gleicher Weise erzielt werden kann.

KOLLEKTIV A

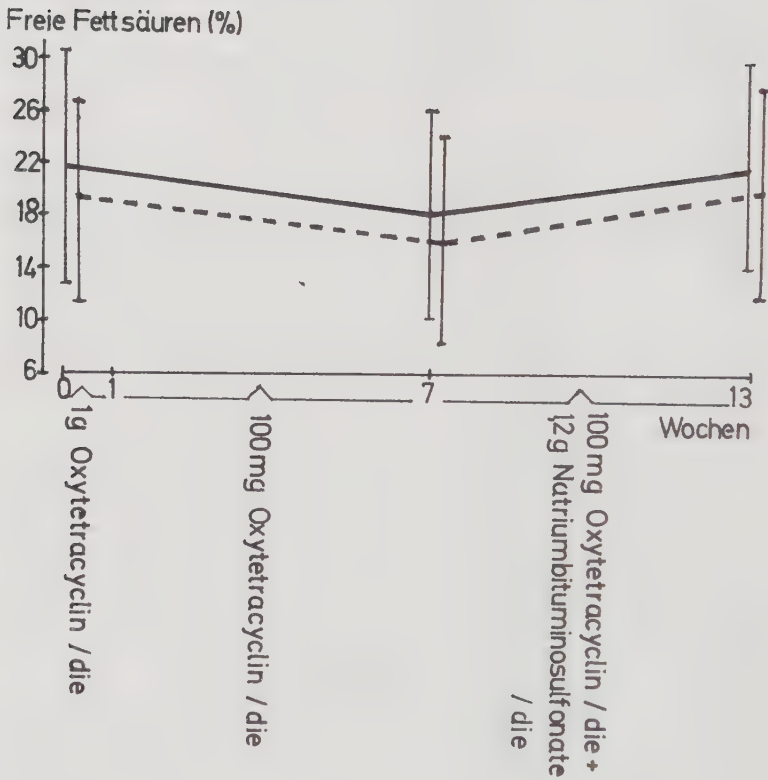


Abb. 7: Durchschnittliche prozentuale Anteile der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden während der drei Behandlungsphasen bei Kollektiv A.

———— casual level
----- replacement sum

KOLLEKTIV B

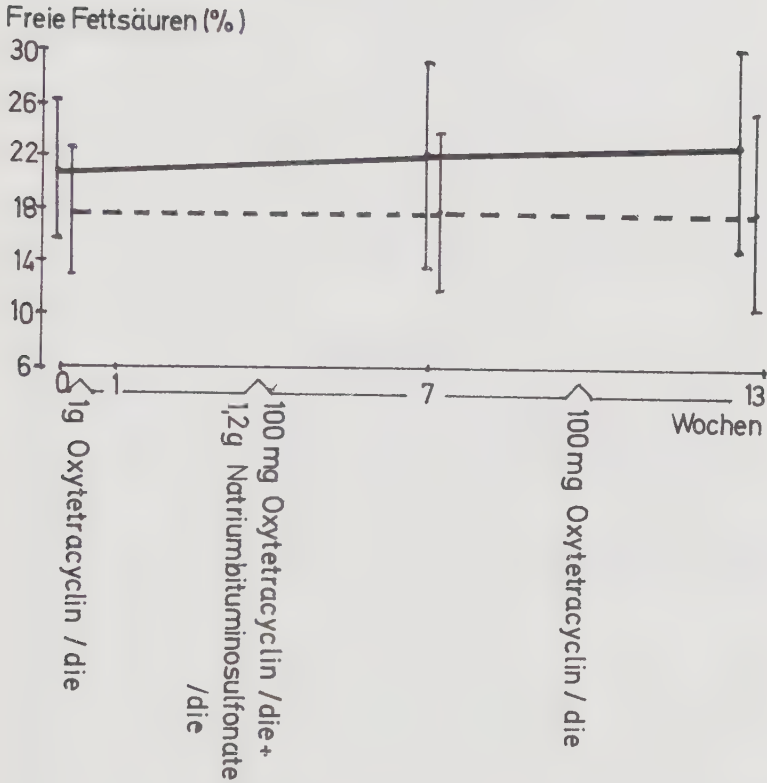


Abb. 8: Durchschnittliche prozentuale Anteile der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden während der drei Behandlungsphasen bei Kollektiv B.

———— casual level
----- replacement sum

Kollektiv A

	casual level	replacement sum
A	M = 22,01 % s = 9,30	M = 19,68 % s = 7,72
B	M = 18,55 % s = 8,23	M = 16,83 % s = 8,13
C	M = 21,84 % s = 8,82	M = 20,12 % s = 8,47

Kollektiv B

	casual level	replacement sum
A	M = 21,24 % s = 5,19	M = 17,91 % s = 5,44
B	M = 22,34 % s = 8,16	M = 18,39 % s = 6,42
C	M = 22,88 % s = 7,26	M = 18,57 % s = 6,88

Tab. 2: Durchschnittliche prozentuale Anteile der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden (M) und deren Standardabweichungen (s) für casual level und replacement sum bei den beiden Kollektiven A und B vor Beginn der Behandlung (A), nach Abschluß der Phase II (B) und nach Abschluß der Phase III (C).

D. Diskussion

Bei der Entstehung der Akne vulgaris hat vermutlich die Seborrhoe eine pathophysiologische Bedeutung. Außerdem wird den freien Fettsäuren, die in den Hautoberflächenlipiden enthalten sind, ein pathogener Einfluß zugeschrieben. Die freien Fettsäuren werden durch bakterielle Lipasen aus den Triglyceriden des Talgdrüsensekretes in den Talgdrüsenausführungsgängen freigesetzt.

Zahlreiche Autoren haben nachgewiesen, daß bei Aknekranken im Gegensatz zu gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Versuchspersonen die Menge der Hautoberflächenlipide vergrößert ist (1, 5, 8, 14, 30, 39, 45, 53, 57, 58, 59, 76, 77). Dagegen halten andere Autoren das Vorliegen einer Seborrhoe bei Akne vulgaris als unwahrscheinlich (32, 54). Die Abweichungen der Ergebnisse dieser Autoren von denen der oben genannten dürften methodisch bedingt sein. Nach GLOOR et al. besteht ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Akne vulgaris und der Seborrhoe (14). LORENZ et al. (47) vermuten eine besonders starke Abhängigkeit der Talgdrüsensekretion beim Aknekranken von emotionellen Faktoren.

Bei Betrachtung der Pathogenese der Akne vulgaris beansprucht der Anteil der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden ein besonders großes Interesse. Den gesättigten mittelkettigen Fettsäuren mit einer Anzahl der C - Atome von 10 bis 18 wird eine komedogene Wirkung zugeschrieben (40, 41, 48). Außerdem wird den freien Fettsäuren, besonders denen mit einer Anzahl der C-Atome unter 12, eine gewebeirritierende Wirkung zugesprochen (37, 68, 69, 71). Bei diesen Untersuchungen handelt es sich allerdings um Modellversuche, so daß die Ergebnisse

keine zwingenden Rückschlüsse auf physiologische Bedingungen zulassen. Einige Autoren untersuchten die Menge der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden bei Aknekranken (14, 76, 77). Nach diesen Untersuchungen liegt bei Aknekranken keine Vermehrung der freien Fettsäuren vor; bei sehr schwer an Akne erkrankten Personen zeigt sich sogar eine Verminderung. Diese wurde von WHITESIDE und VOSS dadurch erklärt, daß die Stämme von *Corynebakterium acnes*, die bei Aknekranken gefunden werden, weniger stark lipolytische Fermente erzeugen (79). TRONNIER und BRUNN untersuchten die Zusammensetzung der freien Fettsäuren bei Aknekranken (76). Sie fanden dabei eine Verkürzung der Kettenlängen der freien und gebundenen Fettsäuren. Dieser Auffassung widersprechen die Ergebnisse von BOUGHTON et al. (4) und neuere Untersuchungsergebnisse (17, 38, 46).

Andere Autoren haben nachgewiesen, daß es im Aknekomedo zu einer fast vollständigen Lipolyse der Triglyceride kommt (10, 13, 21, 52, 55). Im reinen Talgdrüsensekret nicht an Akne erkrankten Personen wurden keine oder nur sehr wenig freie Fettsäuren gefunden (36, 56). Dies ist dadurch zu erklären, daß im normalen Talgdrüsensekret keine Stämme von *Corynebakterium acnes* vorkommen und somit keine Lipasen nachweisbar sind. Im Gegensatz dazu konnten im Aknekomedo Lipasen nachgewiesen werden (67), ebenso wie das Vorhandensein von *Corynebakterium acnes* (50, 79).

VILANOVA nimmt an, daß die große Menge an freien Fettsäuren im Aknekomedo für die entzündliche Reaktion der Umgebung verantwortlich ist (78). Dagegen sprechen Befunde von GLOOR und FRIEDERICH (21), welche im Komedo bei der Favre - Racouchot'schen Erkrankung, bei der niemals entzündliche Reaktionen des Gewebes beobachtet

werden, ebenfalls vergrößerte Mengen von freien Fettsäuren fanden. Außerdem wurde bei dieser Erkrankung im Komedo *Corynebakterium acnes* nachgewiesen (32). Auch bei jeglicher Entleerungshemmung der Talgdrüsen kommt es zu diesen Symptomen, wie Untersuchungen von NICOLAIDES (51) am Talgdrüsensekret großer Talgdrüsen der Nase und von GLOOR und FRIEDERICH (20) am Talgdrüseninhalt bei Naevus sebaceus beweisen.

Aus all diesem geht hervor, daß die freien Fettsäuren wahrscheinlich bei der Pathogenese der Akne vulgaris mit verantwortlich sind, es können aber nicht ihre komedogene und entzündliche Wirkung erklärt werden. Es ist wahrscheinlich, daß Bestandteile oder Stoffwechselprodukte des *Corynebakterium acnes* bei der Entzündung eine Rolle spielen (26). Ob dabei immunologischen Reaktionen eine Bedeutung zukommt, ist nicht geklärt (31, 60).

Obwohl nicht eindeutig erwiesen ist, wie die Seborrhoe und die freien Fettsäuren in die Pathogenese der Akne vulgaris eingreifen, wird therapeutisch eine Reduktion der Menge der Hautoberflächenlipide und des Anteils der freien Fettsäuren daran angestrebt.

Untersuchungen von BIEKER (3) lassen vermuten, daß intravenöse Gaben von Calciumbituminosulfonat - hell bei täglicher Verabreichung über 10 Tage zu einer Reduktion der Hautoberflächenlipidmenge führen. Diese aus methodischen Gründen und wegen der fehlenden statistischen Beweisführung nicht sehr aussagekräftigen Untersuchungen wurden in jüngerer Zeit durch Ergebnisse von GLOOR et al. (19) bestätigt. Es konnte gezeigt werden, daß eine achtwöchige Therapie mit täglich 1,2 g Natriumbituminosulfonaten per os zu einer signifikanten Reduktion der Hautoberflächenlipidmenge führt. Dieser Effekt war nicht

ausgeprägter, wenn zunächst i. v. täglich 0,75 g Calcium-bituminosulfonat über 10 Tage und dann 2,4 g Natriumbituminosulfonat per os täglich verabreicht wurden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß dieser Effekt der Natriumbituminosulfonate in einer Dosierung von 1,2 g täglich per os nicht in der gleichen Weise zu beobachten ist, wenn die Natriumbituminosulfonate und gleichzeitig Oxytetracyclin in der verwendeten speziellen Zubereitung zur Anwendung kommen.

Durch eine hochdosierte systematische Therapie mit Oxytetracyclin wird die Keimzahl auf der Haut reduziert (24, 49) und gleichzeitig der Anteil der freien Fettsäuren an den Hautoberflächenlipiden reduziert (2, 11, 15, 49, 70). Das gleiche gilt für die hochdosierte Behandlung mit zahlreichen anderen Antibiotica (7, 9, 70, 72). Wahrscheinlich ist die Reduktion der freien Fettsäuren durch einen antibiotischen Effekt dieser Chemotherapeutika auf die Corynebakterien acnes und die koagulasenegative Staphylokokken hervorgerufen, die die Lipasen für die Aufspaltung der Triglyceride freisetzen.

GLOOR et al. konnte zeigen, daß neben einer kurzzeitig hochdosierten Anfangsbehandlung auch eine sehr niedrig dosierte Langzeitbehandlung mit Oxytetracyclin zu einer signifikanten Reduktion der freien Fettsäuren führt (15). Wahrscheinlich spielt für diesen Effekt neben der antibiotischen Wirkung des Oxytetracyclins auch der Fermentinhibitoreffekt dieses Antibiotikums für die bakteriellen Lipasen eine Rolle (27). Obwohl prinzipiell eine Fermentinhibitorwirkung der Bituminosulfonate auf die Hautesterasen nachgewiesen wurde (65,66), konnten GLOOR et al. keine Reduktion der freien Fettsäuren damit erzielen (18).

Die vorliegenden Untersuchungen, die mit den gleichen Oxytetracyclindosen vorgenommen wurden wie die Untersuchungen von GLOOR et al. (15), bestätigen die früheren Ergebnisse insoweit, als bei Kollektiv A in der Phase I und II die Therapie mit Oxytetracyclin zu einer signifikanten Reduktion der freien Fettsäuren führt. Auf der anderen Seite zeigen sie, daß die Zugabe von Natriumbituminosulfonaten in der Phase III bei Kollektiv A den Tetracyclineffekt aufhebt. In die gleiche Richtung deutet die Beobachtung, daß bei Kollektiv B die Kombinationsbehandlung in Phase II nicht zur Reduktion der freien Fettsäuren führt wie die reine Oxytetracyclinbehandlung bei Kollektiv A.

Die vorliegenden Ergebnisse machen also deutlich, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Natriumbituminosulfonaten und Oxytetracyclin in dünndarmlöslicher Zubereitung die nachgewiesenen Effekte der beiden Wirkstoffe auf die Hautoberflächenlipide aufgehoben werden, d.h. es kommt weder zu dem für die alleinige Oxytetracyclintherapie typischen Effekt der Reduktion der freien Fettsäuren noch zu dem für die reine Natriumbituminosulfonattherapie charakteristischen Effekt der Verminderung der Gesamtlipide.

Als Erklärung bietet sich dafür an, daß es beim Zusammen treffen beider Substanzen zu einer Komplexbildung kommt, die zur Wirkungslosigkeit sowohl von Oxytetracyclin als auch von den Natriumbituminosulfonaten führt. Eine derartige Komplexbildung erscheint auf Grund der chemischen Strukturen als denkbar und ist auch nach dem Ergebnis orientierender in vitro-Versuche möglich (63). Da beide Wirkstoffe im Dünndarm freigesetzt wurden, ist eine Komplexbildung im Dünndarm am wahrscheinlichsten, während eine Komplexbildung im Dragee selbst oder im Blut unwahrscheinlich erscheint.

Ein interessanter zusätzlicher Gesichtspunkt ergibt sich aus der Tatsache, daß bei Kollektiv B in Phase III die alleinige Oxytetracyclintherapie nicht zu der von GLOOR et al. früher nachgewiesenen Reduktion der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden führt. Es bietet sich folgende Erklärung dafür an: Bei Kollektiv B war nach Abschluß der Phase II keine Wirkung auf die freien Fettsäuren festzustellen. Dieser Zeitpunkt entsprach also praktisch dem Behandlungsbeginn. Im Gegensatz zu den Untersuchungen bei Kollektiv A und den früheren Untersuchungen von GLOOR et al. ging also der niedrig dosierten Langzeittherapie mit Oxytetracyclin keine hochdosierte kurzzeitige Initialbehandlung voraus. Man kann daraus mit großer Wahrscheinlichkeit ableiten, daß die Reduktion der freien Fettsäuren durch eine niedrig dosierte Langzeittherapie mit Oxytetracyclin nur dann in absehbarer Zeit erreichbar ist, wenn dem eine kurzzeitige hochdosierte Initialbehandlung vorausgeht.

E. Zusammenfassung

Zwei Kollektive von 27 bzw. 23 Patienten mit Akne vulgaris wurden zunächst eine Woche lang mit 1 g Oxytetracyclin/die per os behandelt. In einer anschließenden sechswöchigen Behandlungsphase erhielt das eine Kollektiv 100 mg Oxytetracyclin/die per os und das andere Kollektiv eine Kombination von 100 mg Oxytetracyclin und 1,2 g Natriumbituminosulfonate/die per os. In der dritten ebenfalls sechswöchigen Behandlungsphase wurde in umgekehrter Weise verfahren. Verwendet wurden magensaftunlösliche Zubereitungen. Alle Kriterien des Doppelblindversuches wurden beachtet. Vor Behandlungsbeginn, nach Abschluß der 2. und nach Abschluß der 3. Behandlungsphase wurden Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide analysiert. Die Kombination der beiden Wirkstoffe in dünndarmlöslichen Dragees hebt die bekannten Effekte der beiden Einzelsubstanzen, nämlich die Reduktion der freien Fettsäuren durch Oxytetracyclin und die Verminderung der Hautoberflächenlipidmenge durch Natriumbituminosulfonate auf. Die Ergebnisse zeigen außerdem, daß 100 mg Oxytetracyclin/die per os nur dann in absehbarer Zeit eine Reduktion der freien Fettsäuren bewirkt, wenn bei Behandlungsbeginn kurzzeitig eine höhere Dosierung von Oxytetracyclin appliziert wird.

F. Literatur

1. Arimori M.

Studies on seborrhoea especially surface fatty substance of human skin.

II. On the sebum level and the effect of temperature and some drugs on normal subjects and patients of leprosy and acne vulgaris.

Jap. J. Derm. 66, 576 - 591, 1956

2. Beveridge G. W. und E. W. Powell

Sebum changes in acne vulgaris treated with tetracycline

Brit. J. Derm. 81, 525 - 527, 1969

3. Bieker H.

Über experimentelle und klinische Erfahrungen mit Ichthophen zur intravenösen Injektion bei verschiedenen Dermatosen.

Derm. Wschr. 133, 337 - 341, 1956

4. Boughton B., R. M. B. Mackenna, V. R. Wheatley und A. Wormall

The fatty acid composition of the surface skin fats ("sebum") in acne vulgaris and seborrhoeic dermatitis.

J. invest. Derm. 33, 57 - 64, 1959

5. Burton J. L. und S. Shuster

The relationship between seborrhoea and acne vulgaris

Brit. J. Derm. 84, 600 - 602, 1971

6. Carrié C.

Untersuchungen über chemische Substanzen auf der Haut.

1. Mitteilung: Methode zur Bestimmung chemischer Substanzen auf der Haut.

Arch. Derm. Syph. (berl.) 173, 604 - 605, 1936

7. Cotterill J. A., W. J. Cunliffe, R. A. Forster
D. M. Williamson und L. Bulusu
A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole
with oxytetracyclin in acne vulgaris
Brit. J. Derm. 84, 366 - 369, 1971
8. Cunliffe W. J. und S. Shuster
The rate of sebum excretion rate in man
Brit. J. Derm. 81, 697 - 704, 1969
9. Cunliffe W. J., J. A. Cotterill und B. Williamson
The effect of clindamycin in acne
A clinical and laboratory investigation
Brit. J. Derm. 87, 37 - 41, 1972
10. Felger C. B.
The etiology of acne
I. Composition of sebum before and after puberty
J. Soc. cosm. Chem. 20, 565 - 575, 1969
11. Freinkel R. K., J. S. Strauss, Y. S. Yip und P. E.
Pochi
Effects of tetracycline on the composition of
sebum in acne vulgaris
New Engl. J. Med. 273, 850 - 854, 1965
12. Gent C. M. van
Separation and microdetermination of lipids by
thin-layer chromatography followed by densitometry
Z. anal. Chem. 236, 344 - 350, 1968
13. Gershbein L. L., J. B. Haeberlein und E. J. Singh
Composition of human comedone lipids
Dermatologica (Basel) 140, 264 - 274, 1970
14. Gloor M., U. Graumann, M. Kionke, I. Wiegand und
H. C. Friederich
Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächen-
lipide bei Patienten mit Akne vulgaris und ge-
sunden Vergleichspersonen.
1. Mitteilung
Arch. Derm. Forsch. 242, 316 - 322, 1972

15. Gloor M., U. Graumann, I. Wiegand und H. C. Friederich
Über den Einfluß der Tetracyclintherapie bei Akne vulgaris auf Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei verschiedenen Dermatosen - 1. Mitteilung
Arch. Derm. Forsch. 242, 309 - 315, 1972
16. Gloor M. und M. Kionke
Gaschromatographische Analysen der Wachsesterfraktion der Hautoberflächenlipide bei Akne vulgaris
Arch. Derm. Forsch. 244, 165 - 168, 1972
17. Gloor M., M. Kionke und H. C. Friederich
Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Patienten mit Akne vulgaris und gesunden Vergleichspersonen.
Gaschromatographische Analysen der Zusammensetzung der freien Fettsäuren.
Z. Hautkr. 48, 987 - 994, 1973
18. Gloor M., V. Steingraber und H. C. Friederich
Bituminosulfonate und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Akne vulgaris
Z. Haut-Geschl.Kr. 48, 187 - 191, 1973
19. Gloor M., V. Steingraber und H. C. Friederich
Über den antiseborrhoeischen Effekt von Bituminosulfonaten bei Akne vulgaris
Hautarzt 24, 288 - 290, 1973
20. Gloor M. und H. C. Friederich
Über die Zusammensetzung der Talgdrüsenlipide bei Naevus sebaceus Jadassohn
Z. Hautkr. 49, 45 - 49, 1974
21. Gloor M. und H. C. Friederich
Über die Zusammensetzung der Komedonenlipide bei Morbus Favre Racouchot
Hautarzt 25, 439 - 441, 1974

22. Gloor M.
Über die Hautoberflächenlipide
in: Jadassohn'sches Handbuch der Haut- und
Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk
Band 1, Teil 4, im Druck
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
23. Gloor M.
Über die Hautoberflächenlipide
Physiologische Funktion - Einfluß verschiedener
Dermatosen - pharmakologische Beeinflussbarkeit.
Hautarzt, 26, 6 - 10, 1975
24. Goltz R. W. und S. Kjaratansson
Oral tetracycline treatment on bacterial flora
in acne vulgaris
Arch. Derm. 93, 92 - 100, 1966
25. Graumann U.
Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflä-
chenlipide bei Akne vulgaris sowie deren Beein-
flußbarkeit durch Tetracycline
Inauguraldissertation Marburg/Lahn 1972
26. Hägele W., H. Schäfer und G. Stüttgen
Über die Bedeutung der Triglyceridspaltung
durch Corynebakterium acnes für die Akne vulgaris
Arch. Derm. Forsch. 246, 328 - 334, 1974
27. Hassing G. S.
Inhibition of corynebacterium acnes lipase by
tetracycline
J. invest. Derm. 56, 189 - 192, 1971
28. Herrmann F. und P. H. Prose
Studies on the ether-soluble substances on the
human skin
I. Quantity and "replacement sum"
J. invest. Derm. 21, 397 - 419, 1953

29. Honsig Ch.

Vergleichende Untersuchungen über Lipidgehalt
und Regenerationszeit an der Innenseite von
Hand und Vorderarm unter Berücksichtigung des
Spreiteffektes

Inauguraldissertation München 1967

30. Hóráček J.

Ochranné mechanismy epidermalní (Protective
mechanisms of epidermis)

Dissert. Karl's Universität Praha 1965

31. Imamura S., P. E. Pochi, J. S. Strauss und
W. R. McCabes

The location and distribution of corynebacterium
acnes and its antigens in normal skin and in
lesions of acne vulgaris

J. invest. Derm. 53, 143 - 150, 1969

32. Izumi A. K., R. R. Marples, M. R. C. Path und
A. M. Kligman

Senil (solar) comedones

J. invest. Derm. 61, 46 - 50, 1973

33. Jadassohn W. und F. Schaaf

Untersuchungen mit dem Osmium-Sebum-Test

Zur Methodik des "Osmium-Sebum-Test",

Talgausbreitung (Spreitung auf der Haut)

Sebumtest am Rücken und Oberschenkel bei
Patienten mit und ohne Akne.

Hautarzt 22, 347, 1967

34. Josephs H.

Der Paraffingehalt der Hautoberflächenlipide
Einfluß der Luftverschmutzung und der Methode
der Lipidgewinnung

Inauguraldissertation Marburg/Lahn, (im Druck)

35. Keining E. und O. Braun-Falco

Dermatologie und Venerologie

J. F. Lehmann Verlag, München 2. Auflage 1969

36. Kellum R. E.
Short chain fatty acids (below C 12) of human
skin surface lipids
J. invest. Derm. 48, 364 - 371, 1967
37. Kellum R. E.
Acne vulgaris. Studies in pathogenesis
Relatis issitancy of free fatty acids from
C 2 to C 16
Arch. Derm. 97, 722 - 726, 1968
38. Kellum R. E. und K. Strangfield
Acne vulgaris. Studies in pathogenesis
Fatty acids of human surface triglycerides
from patients with and without acne
J. invest. Derm. 58, 315 - 322, 1972
39. Kile R. L., F. H. Snyder und J. W. Haefele
Nature of skin lipids in acne
Arch. Derm. 61, 792 - 799, 1950
40. Kligman A. M. und A. G. Katz
Pathogenesis of acne vulgaris
I. Comedogenic properties of human sebum in
external ear canal of the rabbit
Arch. Derm. 98, 53 - 57, 1968
41. Kligman A. M., V. R. Wheatley und O. H. Mills
Comedogenicity of human sebum
Arch. Derm. 102, 267 - 278, 1970
42. Korting G. W.
Therapie der Hautkrankheiten
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart New York, 1967
43. Korting G. W.
Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart New York, 1969
44. Kraus St. J.
Reduction of skin surface fatty acids with
topical tetracycline
J. invest. Derm. 51, 431 - 434, 1968

45. Kukita N.
Studies of acne vulgaris with special reference
to the sebaceous gland lipids secretion and to
the influence of sex hormones on it
Jap. J. Derm. 68, 651 - 667, 1958
46. Lantz J. P., M. T. Sutter und J. C. Tardieu
Composition du sébum humain
Étude préliminaire des acides gras totaux par
chromatographie en phase gazeuse chez des sujets
du sexe féminin acnéiques et normaux avant et
après prise d'oestro-progestatifs de synthèse.
Ann. Derm. Syph. (Paris) 99, 277 - 280, 1972
47. Lorenz Th. H., D. T. Graham und S. Wolf
The relation of life stress and emotion to
human sebum secretion and to the mechanism
of acne vulgaris
J. Lab. clin. Med. 41, 11 - 28, 1953
48. Lorincz A. L., H. Krizek und S. Brown
Follikular hyperkeratinization induced in
the rabbit ear by human skin surface lipids.
XIII. Int. Congr. Derm. München,
Bd. II, S. 1016 - 1017
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1968
49. Marples R. R., D. T. Downing und A. M. Kligman
Control of free fatty acids in human surface
lipids by corynebacterium acnes
J. invest. Derm. 56, 127 - 131, 1971
50. Marples R. R., K. J. McGinlay und O. H. Mills
Microbiology of comedones in acne vulgaris
J. invest. Derm. 60, 80 - 83, 1973
51. Nicolaides N.
Skin lipids
IV. Biochemistry and function
J. Amer. Oil Chem. Soc. 42, 708 - 712, 1965

52. Nicolaides N., M. N. A. Ansari, H. C. Fu und
D. G. Lindsay
Lipid composition of comedones compared with
that of human skin surface in acne patients
J. invest. Derm. 54, 487 - 495, 1970
53. Pachur R.
Quantitative und qualitative Bestimmung des
menschlichen Hauttalges
Derm. Z. 60. 486 - 490, 1931
54. Pawlowski A. und R. Petrykiewicz
Sebum secretion in healthy females and in
cases of acne vulgaris during menstrual cycle
Przegl. Derm. 50, 307 - 312, 1963
55. Peter G. und K. Eichenseher
Relation in der Lipidzusammensetzung von
Comedonen palmarer Hautoberfläche und Talgdrüse
Arch. Derm. Forsch. 247, 329 - 336, 1973
56. Peter G., F. Schröpl, R. Lipross und G. Weiss
Gaschromatographische Untersuchungen der
Talgdrüsenlipide
I. Bestimmung der Gesamtlipide
Arch. klin. exp. Derm. 239, 12 - 21, 1970
57. Pochi P. E. und J. S. Strauss
Sebum production, casual sebum levels, titrable
acidity of sebum and urinary fractional 17 -
ketosteroids excretion in males with acne
J. invest. Derm. 43, 383 - 388, 1964
58. Powell E. W. und G. W. Beveridge
Sebum excretion and sebum composition in ado-
lescent men with and without acne vulgaris
Brit. J. Derm. 82, 243 - 249, 1970
59. Prose P. H., R. L. Bear und F. M. Herrmann
Studies on the ether soluble substances on the
human skin

- II. Quantitative studies of the ether soluble substances of the skin surface of patients with acne vulgaris
J. invest. Derm. 19, 227 - 235, 1956
60. Puhvel S. M., I. K. Hoffmann, R. M. Reisner und T. H. Sternberg
Dermal hypersensitivity of patients with acne vulgaris to corynebacterium acnes
J. invest. Derm. 49, 154 - 158, 1967
61. Sachs L.
Angewandte Statistik
Planung und Auswertung, Methoden und Modelle
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1973
62. Schirren C. G. und Ch. Honsig
Über die Lipidregenerationszeit im Bereich talgdrüsenfreier Haut
Hautarzt 19, 53 - 56, 1968
63. Schoderer K.
Persönliche Mitteilung
64. Schönfeld W. und W. Schneider
Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 10. Auflage 1969
65. Steigleder G. K. und K. H. Röttcher
Die Fähigkeit der Hautoberfläche zur Ester-spaltung und Esterbildung
2. Mitteilung: Über Pilze, Hefen und Bakterien als Träger von Esterasen
Arch. klin. exp. Derm. 209, 293 - 312, 1959
66. Steigleder G. K.
Die Fähigkeit der Hautoberfläche zur Ester-spaltung und Esterbildung
3. Mitteilung: Das Verhalten der esterspaltenden Enzyme (unspez. Esterasen und Phosphatasen) auf der Hautoberfläche und unter der Hornschicht unter normalen und pathologischen Bedingungen

mit besonderen Hinweisen auf Akne vulgaris
und Psoriasis

Arch. klin. exp. Derm. 209, 313 - 326, 1959

67. Strauss J. S. und H. Mescon

The chemical determination of specific lipases
in comedones

J. invest. Derm. 33, 191 - 192, 1959

68. Strauss J. S. und A. Kligman

The patologic dynamics of acne vulgaris

Arch. Derm. 82, 779 - 790, 1960

69. Strauss J. S. und P. E. Pochi

Intracutaneous injection of sebum and comedones

Arch. Derm. 92, 443 - 456, 1965

70. Strauss J. S. und P. E. Pochi

Effects of orally administrated antibacterial
agents on titratable acidity of human sebum

J. invest. Derm. 47, 577 - 581, 1966

71. Strauss J. S. und P. E. Pochi

The pathogenesis of acne vulgaris

J. soc. cosm. Chem. 19, 644 - 648, 1968

72. Strauss J. S. und P. E. Pochi

The effect of sulfisoxazole-trimethoprim
combination on titratable acidity of human skin

Brit. J. Derm. 82, 493 - 496, 1970

73. Stüttgen G.

Die normale und pathologische Physiologie
der Haut

Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1965

74. Stüttgen G. und H. Schäfer

Funktionelle Dermatologie

Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1974

75. Swanbeck G.

A new principle for the treatment of acne

Acta derm.-venerol.(Stockh.) 52, 406 - 410, 1972

76. Tronnier H. und G. Brunn

Vergleichsuntersuchungen des Hautoberflächen-
fettes Hautgesunder und Aknekranker
Berufsdermatosen 20, 79 - 88, 1972

77. Vecova N. und D. Picin

Quantitative and qualitative investigations
of sebaceous secretion of the skin of normal
individuals and patients with acne vulgaris
Derm.-Vener. (Sofia) 10, 14 - 19, 1971

78. Vilanova X.

Histopathology of acne vulgaris
Medicin, Biology and Surgery at the Carlo Erba
Found., Milan 1969, S. 1072 - 1076

79. Whiteside J. A. und J. G. Voss

Incidence and lipolytic activity of propion-
bacterium acnes (corynebacterium acnes group I)
and P. granulosum (c. acnes group II) in acne
and normal skin
J. invest Derm. 60, 94 - 97, 1973

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. C. Friederich für die freundliche Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes im biochemischen Labor danken. Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. habil. Gloor für die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Untersuchungen und bei der Abfassung der Arbeit. Herrn Prof. Dr. Bernhardt möchte ich für die Übernahme des Korreferates danken.

Außerdem gilt mein Dank der Ichthyol - Gesellschaft Cordes, Hermann & Co, Hamburg für die Überlassung der Versuchspräparate.

Schließlich danke ich dem Personal des biochemischen Labors der Universitätshautklinik für die erhaltenen technischen Ratschläge.

Lebenslauf

Ich, Helga Josepfs, wurde am 11.12.1950 als erstes Kind der Eheleute Dr. Rudolf Ingelmann und seiner Frau Annemarie geb. Ahlborn in Leipzig geboren. Nach Absolvierung der Volksschule, 3 Jahre in Ostberlin und 1 Jahr in Monschau, wurde ich Ostern 1962 in das St.-Michael-Gymnasium aufgenommen und legte dort 1970 die Reifeprüfung ab.

Am 24. 10. 1970 heiratete ich Herrn Helmut Josepfs in Monschau.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Albertus-Magnus-Universität zu Köln. Nach Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Sommersemester 1971 setzte ich mein Studium an der Philipps-Universität Marburg bis jetzt fort, wo ich nach dem Wintersemester 1972/73 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Am 18. 11. 1975 legte ich die zahnärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Marburg ab.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Albertus-Magnus-Universität zu Köln waren die Herren Professoren:

Benninghoven, Jahrreiß, Kummer, Ortmann, Schwickerath, Tischendorf, Vahs, Vogel, Voß, Weber.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps - Universität Marburg / Lahn waren die Damen und Herren Professoren:

Amon, Aziz, Bernhardt, Bode, Braasch, Castenholz, Dennhardt, Friederich, Fruhstorfer, Golenhofen, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Kleinsasser, Koransky, Ludwig, Oemig, Petry, Pfütz, Priebe, Rohen, Richter, Rupec, Schachtschabel, Schiff, Schneider, Schnell, Schmidt, Schmitz - Moormann, Seidel, Thoenes, Walcher und Wesemann.

